

بررسی تغییرات عملکردی اجزاء سیستم کمپلمان در بیهوشی‌های عمومی و ناحیه‌ای

دکتر فرامرز مصفا، دکتر نریمان مصفا، دکتر سامان محمودی، بابک فرخی*

* گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: مشکلات و عوارض حاصل از اعمال جراحی، در بسیاری از موارد به دلیل طولانی بودن سیر بیهوشی و بی‌دردی در بیماران است. بدون شک این فرآیند در پی تجویز مقادیر مختلف و متنوع از انواع داروهای بی‌حسی است که می‌تواند با تأثیر بر جریان خون کبدی، سیستم دفاع طبیعی و هوموستاز را به خطر انداخته و با تغییر در مکانیسم‌های ایمنی، وضعیت بیمار را در جهت حساسیت به عفونت‌ها، مختل نماید. یکی از مواردی که در این روند مورد اهمیت است فعالیت آبشاری و حفاظتی سیستم کمپلمان می‌باشد. در این پژوهش بر آن شدیم تا اثر بیهوشی را بر عملکرد سیستم کمپلمان مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی ۳۰ نمونه سرم متعلق به دو گروه بیمار که تحت اعمال جراحی ارتوپدیک قرار گرفتند، اخذ گردید. نیمی از نمونه‌ها تحت بیهوشی عمومی و نیمی دیگر تحت بی‌حسی ناحیه‌ای قرار گرفتند. همچنین ۳۰ نمونه ۲۴ ساعت پس از اتمام عمل جراحی و برقراری بیهوشی تهیه شد. نمونه‌ها به دو گروه G و R و زیرگروه‌های G_1 ، G_{24} ، R_1 و R_{24} تفکیک گردیدند. با تعیین اندکس CH_{50} ، آزمون برآورد سنجش فعالیت همولیتیک کمپلمان انجام پذیرفت. از روش لوله‌ای کوپنسکی و بافرورونال استفاده شد.

یافته‌ها: نمونه‌های مربوط به گروه بیهوشی عمومی، تفاوت معنی‌داری را در جهت کاهش فعالیت کمپلمان، قبل و بعد از عمل نشان دادند. گروه تحت بی‌حسی ناحیه‌ای کاهش معنی‌دار در فعالیت کمپلمان قبل و بعد از عمل جراحی نشان ندادند. بین دو گروه از حیث کاهش در اندکس CH_{50} ظرف ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی تفاوت معنی‌داری ملاحظه شد. قبل از برقراری بی‌حسی و یا بیهوشی هیچگونه تفاوتی از حیث اندکس CH_{50} بین دو گروه ملاحظه نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد بیهوشی عمومی تأثیر کاهشی بر روند فعالیت همولیتیک کمپلمان دارد. چنانچه بیماران از حیث سن و طول مدت عمل جراحی هماهنگی داشته باشند، می‌توان اعلام نمود که بیهوشی عمومی منجر به بروز صدمات عملکردی بر سیستم کمپلمان می‌گردد.

واژگان کلیدی: بیهوشی عمومی، بیحسی ناحیه‌ای، سیستم کمپلمان، CH_{50} .

مقدمه

مبانی علمی و مولکولی سلولی این روش معطوف دارند. سهولت در اجرای این روش و مزایای فراوان آن سبب گردیده که این روش در مقایسه با بیهوشی عمومی که خطرات و معایب بسیار دارد، پیشرفته‌ای بسیاری داشته باشد. یکی از نکات مهمی که در مقالات و پژوهش‌های مرتبط با بیهوشی عمومی و مقایسه آن با بی‌حسی منطقه‌ای ملاحظه می‌شود، تغییراتی است که در سیستم ایمنی افراد تحت عمل

اشتیاق و استقبال روز افزون متخصصین بیهوشی و جراحان به انجام بی‌حسی‌های نخاعی و اپیدورال در سالهای اخیر موجب گردیده که محققان و دانشمندان علوم پایه، توجه خاصی را به

بررسی و ارزیابی نتایج حاصله از این پژوهش می‌تواند اطلاعاتی را در زمینه نقش بیهوشی در تغییرات مکانیسم‌های دفاعی در اختیار متخصصین جراحی و بیهوشی قرار دهد. امید است در صورت امکان سایر روشهای بررسی سیستم دفاعی در جریان اعمال جراحی در مراکز وابسته اجرا و مورد تحقیق قرار گیرند.

مواد و روشها

در این تحقیق که بصورت توصیفی-تحلیلی و از نوع crossover طراحی شد، پس از هماهنگی با جراح و متخصص بیهوشی، بطور تصادفی افراد کاندید انجام جراحی‌های ارتوپدی انتخاب و براساس تمایل بیمار و اصول جراحی و بیهوشی به دو گروه R (بی‌حسی ناحیه‌ای) و G (بیهوشی عمومی) تفکیک شدند.

اعمال جراحی در دو گروه شامل فیکساسیون رادیوس، فیکساسیون فمور، ترمیم شکستگی گردن فمور، آرتروسکوپی زانو، اینترلاک ساق یا خارج سازی آن و استئوتومی فمور بود که فراوانی هر یک از آنها در دو گروه مشابه بود.

انتخاب بیماران از گروه ASA کلاس یک صورت پذیرفت. سعی گردید داروهای بیهوشی عمومی و بی‌حسی ناحیه‌ای در هر دو گروه مشابه هم باشند. به عنوان مثال در گروه بیهوشی عمومی این داروها شامل میدازولام، پاولون، فنتانیل و آتراکوریوم و در گروه بی‌حسی ناحیه‌ای شامل میدازولام، فنتانیل، مارکائین ۵/۰٪ و اپی‌نفرین بود. گازهای بیهوشی استنشاقی شامل N₂O و فلوتان بودند. رضایت‌نامه از کلیه بیماران برای انجام این مطالعه اخذ گردید.

مقدار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی قبل از برقراری بیهوشی یا بی‌حسی موضعی از بیماران اخذ گردید. این عمل ۲۴ ساعت بعد از اتمام جراحی و آغاز ریکاوری نیز صورت پذیرفت. پس از انعقاد خون داخل لوله، بلافاصله سرم آن جداسازی شد و در فریزر ۷۰- درجه سانتیگراد قرار گرفت. در طول مدت اخذ نمونه شرایط استریلیزاسیون کاملاً رعایت گردید.

در روش Complement hemolytic index، لیز حداقل نیمی از گلبول‌های قرمز مجموعه همولیتیک بیانگر قدرت عملکردی کمپلمان در سرم است (۳، ۶). نمونه‌های مورد آزمون از سرم افراد تحت جراحیهای ارتوپدیک از بیمارستان اختر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه گردید. اجرای عملیات آزمایشگاهی در گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی صورت پذیرفت. روش کوپنسکی، دقیق‌ترین مسیر تعیین اندکس CH₅₀ می‌باشد. با استفاده از گلبول قرمز حساس شده

جراحی پس از خاتمه بیهوشی رخ می‌دهد. این که افراد تحت بیهوشی عمومی، بیشتر در معرض عفونتهای بعد از جراحی هستند و نیازمند مراقبتهای ویژه در ریکاوری می‌باشند سالهاست مورد توجه قرار گرفته و تغییرات جریان خون کبدی را در این خصوص دخیل می‌دانند (۱۸). در مواردی که داروی بیهوشی به دلیل متابولیزه شدن در کبد، دستخوش توقف طولانی در سینوزونیدهای کبدی می‌شود، امکان ایجاد اختلال و ناهنجاری در تولید و عملکرد پروتئین‌های حیاتی و ایمنی دفاعی را فراهم می‌آورد که این امر می‌تواند با کاهش سطوح آنتی‌بادی‌های در گردش شامل IgM، IgG و نیز سقوط عملکرد لنفوسیت‌ها در پاسخ به میتوزها همراه باشد. همچنین در طول جراحی‌های وسیع و پرخطر از جمله اعمال بای‌پس کرونری، اجزاء ایمونولوژیک سرمی شامل سیتوکاین‌ها، ترانسفرین و هاپتوگلوبولین‌ها نیز دستخوش تغییر می‌گردند. مولکول‌های چسبندگی سلولی که در وقایع اجرایی دفاع ایمنی و بروز التهاب نقش دارند از زمره عواملی هستند که در بیهوشی‌های عمومی و طولانی مدت دچار تحول اساسی می‌گردند. پس اجزاء سیستم ایمنی در جریان بیهوشی‌ها تغییرات فاحشی می‌نمایند (۱۳، ۱۶، ۱۷).

یکی از عمده‌ترین فاکتورهایی که دستخوش این ناهنجاری می‌گردد پروتئین‌های سیستم کمپلمان می‌باشند. تحقیقات انجام شده نشان داده است که اجزاء عملکردی سیستم کمپلمان بخصوص C₃ و C₄ کاهش می‌یابند. مدارکی نیز دال بر اختلال در عملکرد سیستم کمپلمان نیز وجود دارد (۲، ۶، ۱۱، ۱۳). در حالی که مقاومت اجزای فعال سیستم ایمنی در خلال بیهوشی‌های منطقه‌ای و عدم تغییر فاکتورهای دفاعی در طول این قبیل بیهوشی‌ها مزایای آن را قوت بخشیده و باعث می‌شود سرنوشت جراحی از حیث التیام و امکان برقراری هوموستاز در مقابل عفونتها بهبود یابد (۷، ۱۰، ۱۸).

با توجه به شرایط موجود در بخشهای بیهوشی و جراحی بیمارستانها و نیز اجرای متناوب هر یک از روشهای بیهوشی عمومی و بی‌حسی منطقه‌ای، بر آن شدیم تا تغییرات عملکردی سیستم کمپلمان را در دو گروه از بیماران تحت بیهوشی عمومی و بی‌حسی منطقه‌ای ارزیابی نماییم. سعی گردید بیماران از گروه افراد سالم تحت انجام جراحی بخصوص جراحی‌های ارتوپدیک که حاصل ضایعات تروماتیک است انتخاب گردند تا بدین ترتیب فرد مورد مطالعه فاقد هر گونه بیماری سیستمیک یا زمینه‌ای باشد. آزمون مورد استفاده، سنجش فعالیت همولیتیک سرم خون (CH₅₀) بود.

آزمونهای آماری نشان داد توزیع سنی بیماران بین دو گروه اختلاف معنی داری دارد ($p < 0.001$). همچنین طول مدت جراحی بین دو گروه بیماران تحت بررسی اختلاف آماری معنی داری را نشان داد ($p < 0.005$).

نتایج بررسی وضعیت فعالیت سیستم کمپلمان با انجام دقیق آزمون CH_{50} در دو گروه افراد تحت بررسی در جدول ۲ آورده شده است. آزمون t زوجی نشان داد بین دو گروه از حیث اعداد مربوط به تغییرات اندکس CH_{50} تفاوت معنی دار وجود دارد ($p < 0.002$).

جدول ۲- وضعیت بیماران تحت بررسی از حیث فعالیت کمپلمان (اندکس CH_{50})

شماره بیمار	R (گروه بی حسی منطقه‌ای)		G (گروه بیهوشی عمومی)	
	R ₁	R ₂₄	G ₁	G ₂₄
۱	۸۰	۹۰↑	۹۰	۹۰
۲	۹۰	۹۰	۹۰	۸۰↓
۳	۹۰	۹۰	۹۴	۹۴
۴	۹۴	۹۴	۹۴	۹۰↓
۵	۹۰	۹۰	۹۰	۹۰
۶	۹۰	۹۰	۹۰	۸۰↓
۷	۹۴	۹۴	۹۴	۹۴
۸	۹۰	۸۰↓	۹۰	۸۰↓
۹	۹۴	۹۴	۹۴	۸۰↓↓
۱۰	۹۰	۹۴↑	۹۴	۹۴
۱۱	۹۰	۹۰	۹۰	۸۰↓
۱۲	۹۴	۹۴	۹۴	۹۴
۱۳	۹۰	۹۰	۹۴	۹۴
۱۴	۹۴	۹۴	۹۰	۸۰↓
۱۵	۹۴	۹۴	۹۴	۸۰↓↓

R₁ گروه بی حسی منطقه‌ای قبل از بیهوشی و R₂ بعد از خاتمه جراحی (۲۴ ساعت); G₁ گروه بیهوشی عمومی قبل از بیهوشی و G₂ بعد از خاتمه جراحی (۲۴ ساعت)

جدول ۳- فراوانی افراد از نظر تغییرات اندکس CH_{50}

گروهها	تغییرات CH_{50}	
	بدون تغییر [†]	کاهش* افزایش
بیهوشی عمومی	۷(۴۶/۷)	۸(۵۳/۳)
بی حسی منطقه‌ای	۱۱(۷۳/۳)	۱(۶/۷)
جمع کل	۱۸	۱۱

* تفاوت بین دو گروه با $p < 0.001$ معنی دار بود.

† تفاوت بین دو گروه با $p < 0.05$ معنی دار بود.

در گروه بی حسی منطقه‌ای، تفاوت بین دو گروه R₁ و R₂₄ معنی دار نبود ولی در گروه بیهوشی عمومی تغییرات اندکس CH_{50} ، بین دو گروه G₁ و G₂₄ تفاوت معنی داری را نشان داد

با همولیزین (گلوبول قرمز گوسفند همراه با آنتی بادی ضد آن که در خرگوش تهیه گردیده است) آزمایش صورت پذیرفت. روش لوله‌ای بررسی فعالیت کمپلمان برای هر دو گروه صورت گرفت. عملکرد سیستم کمپلمان برای هر بیمار در دو مرحله اخذ نمونه (قبل و بعد از عمل) ارزیابی گردید. روش کویپسکی نشان می‌دهد قدرت همولیتیک سرم خون تا چه اندازه توانسته گلوبول‌های قرمز حساس شده را لیز نماید. درصد محاسبه شده از این فرآیند برای هر نمونه تعیین گردید که براساس منابع، ارقام ۹۰ تا ۹۴ درصد طبیعی و مقادیر بالاتر یا پائین تر غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شوند. برای انجام تمام مراحل آزمایش از بافر ورنال استفاده شد. تعیین درصد همولیز گلوبولی و برآورد اندکس CH_{50} بر اساس فرمول زیر صورت پذیرفت: $C=100 \times BS/BC$ که در این فرمول BS حجم بافر ورنال موجود در آخرین لوله‌ای است که همولیز نشان داده است و BC حجم بافر ورنالی است که در لوله کنترل آزمایش یعنی لوله ۱۰ وجود دارد.

برای مثال لوله شماره ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ همولیز را نشان داده‌اند و لوله شماره ۶ همولیز نسبی و سپس ۷، ۸ و ۹ هیچ‌گونه همولیزی را نشان نداده‌اند. پس لوله شماره ۵، end point یا آخرین لوله همولیز کامل و لوله شماره ۶ شروع عدم همولیز می‌باشد. بر این اساس اندکس کمپلمان در این وضعیت: $100 \times 0.4/0.5$ یعنی ۸۰٪ می‌باشد. بر این اساس اندکس ۹۰٪ مربوط به نمونه‌ای است که $BS=0.45$ و $BC=0.5$ دارد. کلیه آزمونهای آماری این تحقیق با استفاده از نرم افزار SPSS (Version 11.5) انجام پذیرفت. روش بررسی آماری آزمون t زوجی بود. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ تعیین گردید.

یافته‌ها

در مجموع ۳۰ بیمار از نظر نوع بی‌دردی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه بیهوشی عمومی ۹ مرد و در گروه دیگر ۱۰ مرد وجود داشتند. توزیع سنی بیماران در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱- توزیع سنی بیماران بر حسب گروه

گروهها	سن (سال)				
	۶۰ ≤	۵۰-۶۰	۴۰-۵۰	۳۰-۴۰	۱۵-۳۰
بیهوشی عمومی	۰	۱	۱	۳	۱۰
بی حسی منطقه‌ای	۳	۲	۴	۲	۴
جمع کل	۳	۳	۵	۵	۱۴

($p < 0/002$). در جدول ۳ بیماران تحت بررسی در دو گروه بیهوشی عمومی و بی‌حسی ناحیه‌ای به تفکیک از نظر وقوع تغییرات در اندکس CH_{50} آورده شده‌اند. لازم به ذکر است که تمامی افراد دو گروه از حیث اندکس CH_{50} هیچگونه تغییر معنی‌داری را در مرحله اول بررسی (R_1 و G_1) نشان ندادند.

بحث

با توجه به نقش بنیادین سیستم دفاعی در حفظ هوموستاز و حفاظت بیماران تحت جراحی و بیهوشی، در مطالعه حاضر یکی از مهمترین فاکتورهای ایمنی هومورال یعنی فعالیت آبشاری سیستم کمپلمان در سرم افراد تحت جراحی و بیهوشی قبل و بعد از عمل جراحی مورد ارزیابی قرار گرفت. مطالعات پیشین نشان دادند عوارض بعد از جراحی بی‌حسی منطقه‌ای به مراتب کمتر از بیهوشی عمومی است (۷، ۱۵، ۱۸). همچنین یافته‌های سایر محققان نشان داد در فرآیند بیهوشی عمومی بخصوص در انواع طولانی مدت، بسیاری از اجزاء و فاکتورهای دفاعی از جمله اجزاء عملکردی سیستم کمپلمان مانند C_3 و C_4 و پروتئین‌های دفاعی مانند فیبرونکتین و مکانیسم‌های دفاعی همچون فاگوسیتوز کاهش معنی‌داری پیدا می‌کنند (۱، ۵، ۹).

داروهایی که در بیهوشی عمومی بیماران تحت اعمال جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرند با عبور از جریان خون کبدی دستخوش تغییرات گردیده و ضمن تأثیر بر عملکرد کبد، آماده برای متابولیسم و کاتابولیسم می‌گردند بطوری‌که امروزه سعی می‌شود از داروهایی استفاده شود که کمترین عبور را از کبد داشته و در کوتاهترین زمان در سینوزوئیدهای کبدی توقف داشته باشند تا بدین ترتیب آثار تحریکی کمتری را بر بافت کبد اعمال نمایند. بدون شک داروهای فوق حین مواجهه با ساختار سلولی کبد، اثرات بالقوه‌ای بر تولید پروتئین‌ها و فاکتورهای مترشحه از سلول‌های کبدی دارند و اجزاء سیستم کمپلمان نیز از این قانون مستثنی نمی‌باشند. با این حال ممکن است این تغییرات غلظتی محسوس نبوده و مکانیسم‌های جایگزین و کمکی بتوانند عملکرد آبشاری کمپلمان را بهبود بخشند. از طرف دیگر در صورت عدم تغییر در فرآیند تولید و رهاسازی اجزاء کمپلمان، ممکن است اختلال در عملکرد اجزاء مربوطه به وجود آید که حاصل تأثیر دارو بر سلول‌های کبدی است. در این صورت روند فعالیت و آبشاری کمپلمان دستخوش تغییر می‌گردد. این امکان وجود دارد که توان عملکردی مکانیسم‌های آبشاری مختل گردد. لذا برای ارزیابی این فرآیند، آزمون CH_{50} یعنی تعیین قدرت

همولیتیک کمپلمان بر سیستم اندیکاتور (شامل گلبول قرمز پوشیده شده از آنتی‌بادی) مورد استفاده قرار می‌گیرد. هر گونه تغییر در فعالیت غلظتی از سرم که واقعه همولیز گویچه‌ای را نشان می‌دهد و با واحدی بنام اندکس CH_{50} مشخص می‌گردد بیانگر میزان فعالیت سیستم کمپلمان در بدن فرد می‌باشد (۳، ۴، ۶، ۱۳، ۱۴). در چندین پژوهش، به محاسبه اندکس فوق در سرم بیماران تحت بیهوشی عمومی در ساعات مختلف پس از سپری شدن عمل جراحی اشاره شده است ولی هیچ‌یک از آنها به طور دقیق به تغییرات این مسیر در دو نوع بیهوشی عمومی و بی‌حسی منطقه‌ای نپرداخته‌اند.

در این مطالعه تغییرات معنی‌داری در کاهش فعالیت کمپلمان (اندکس CH_{50}) در گروه بیماران تحت بیهوشی عمومی حادث شد. حال آنکه در گروه تحت بی‌حسی منطقه‌ای وقوع این تغییرات معنی‌دار نبود. بنابراین فعالیت کیفی مسیر کمپلمان (مسیر کلاسیک) در گروه بیهوشی عمومی بسیار شدید است. نکته مهم این است که اندکس CH_{50} در گروه بیهوشی عمومی تفاوت معنی‌داری با گروه بی‌حسی منطقه‌ای نشان می‌دهد. در واقع ۲۴ پس از اجرای بیهوشی و جراحی، گروه بیهوشی عمومی تفاوت معنی‌داری از حیث CH_{50} با نمونه‌های اخذ شده از گروه بی‌حسی منطقه‌ای نشان می‌دهد. حال آنکه فعالیت CH_{50} قبل از شروع بیهوشی یا بی‌حسی در دو گروه (R_1 و G_1) تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

محدوده طبیعی فعالیت و اندکس (CH_{50}) مسیر کمپلمان بین ۹۴-۹۰ می‌باشد و اکثریت بیماران در گروه بی‌حسی منطقه‌ای و تمامی بیماران در گروه بیهوشی عمومی نشانه‌ای از اختلال قبلی سیستم کمپلمان نشان ندادند (البته به غیر از یک مورد از افراد گروه بی‌حسی منطقه‌ای که مربوط به سرم بیمار ۸۳ ساله‌ای بود که اگر هم از لیست آماری حذف نمی‌شد باز هم تفاوت بین دو گروه از این حیث معنی‌دار نبود). یافته‌های مطالعه حاضر با پژوهش‌های مرتبط همخوانی دارد (۱، ۲، ۹، ۱۱، ۱۴، ۱۶). از نظر توزیع جنسی در دو گروه، اختلاف آماری معنی‌داری یافت نشد. در خصوص توزیع سنی افراد تحت بررسی، قادر به برقراری هماهنگی و مشابه‌سازی بین افراد دو گروه بیهوشی عمومی و بی‌حسی منطقه‌ای نبودیم. این نکته قابل ذکر است که در اجرای روش‌های بی‌حسی و بی‌دردی، معمولاً افراد مسن به دلیل امکان وجود بیماری‌های سیستمیک، تحت تأثیر بی‌حسی منطقه‌ای قرار می‌گیرند در حالی که گروه‌های سنی جوان به دلیل تمایل بیماران و عدم وجود خطرات، تحت بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند. به همین دلیل بین دو گروه افراد تحت بررسی، اختلاف معنی‌دار از این حیث

تشکر و قدردانی

از کلیه پرسنل زحمت کش اتاق عمل بیمارستان اختر، پرستاران و تکنسین‌های بیهوشی تشکر و قدردانی می‌گردد.

وجود داشت. در خصوص متنوع بودن نوع اعمال جراحی در افراد دو گروه سعی گردید این تنوع حداقل در یکی از رشته‌های جراحی یعنی ارتوپدی باشد. بدلیل این تنوع، طول مدت اعمال جراحی نیز بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان می‌داد.

REFERENCES

1. Atsuumi T, Yaoita H, Shichishima T, Maehara K, Fujita T, Maruyama Y. Complement and polymorphonuclear leukocyte activation each play a role in determining myocardial ischemia-reperfusion injury. *Jpn Circ J* 2001;65(7):659-66.
2. Bellamy MC, Gedney JA, Buglass H, Gooi JH; Leeds Liver Group. Complement membrane attack complex and hemodynamic changes during human orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10(2):273-8.
3. Bennet C, Thomas CC, editors. *Clinical serology*. 5th edition. Charles C Thomas Publication, 1972;p:220-36.
4. Grossmam CJ, editor. *Immunoendocrinology*. 4th edition, WB Saunders, 1996;p:40-52.
5. Chadwick SJ, Mowbray JF, Dudley HA. Plasma fibronectin and complement in surgical patients. *Br J Surg* 1984;71(9):718-20.
6. Chapple H, Whaley K, editors. *Clinical immunology; Measurement and interpretation*. 5th edition. Livingstone, 1997;p:81-109.
7. Girard JP, Cuevas M. Effects of anesthesia and surgery on certain parameters of humoral immunity. *Ann Anesthesiol Fr* 1977;18(7-8):701-7.
8. Heryer EJ, Lee KS. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(1):37-42.
9. Lewis RN. Some studies of complement system during total hip replacement using bone cement under anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(1):35-9.
10. Litarczek G, Tulbure D, Radan A, Motoiu I, Funduc I, Gayraud A, et al. Changes in cellular and humoral immunologic mechanisms in the postoperative period. *Rev Chir Oncol Radiol O R L Oftalmol Stomatol Chir* 1989;38(1):69-80.
11. Ohmizo H, Iwama H, Sugita T. Complement activation by propofol and its effect during propofol anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1999;27(6):623-7.
12. Ortuno J, Esteban MA, Meseguer J. Effects of phenoxyethanol on the innate immune system of gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) exposed to crowding stress. *Vet Immunol Immunopathol* 2002;89(1-2):29-36
13. Risnes I, Ueland T, Aukrust P, Lundblad R, Baksaas ST, Mollnes TE, et al. Complement activation and cytokine and chemokines release during mediastinitis. *Ann Thorac Surg* 2003;75(3):981-5.
14. Sonntag J, Dahnert I, Stiller B, Hetzer R, Lange PE. Complement and contact activation during cardiovascular operations in infants. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):525-31.
15. Shinagawa N, Yura J, Miyaike H, Kato F, Takaoka T, Nakamura A, et al. Humoral and cellular immunodepression following surgery and postoperative infection. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1985;86(9):1096-9.
16. Tarnok A, Hamsch J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W, et al. Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol* 1999;20(2):113-25.
17. van den Goor JM, van den Brink A, Nieuwland R, van Oeveren W, Rutten PM, Tepaske R, et al. Generation of platelet-derived microparticles in patients undergoing cardiac surgery is not affected by complement activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(4):1101-6.
18. Vermesse G, Camus D, Watre P, Capron A, Gautier-Benoit C. Immunological changes during the immediate postoperative period. *Nouv Presse Med* 1978;7(7):529-32.